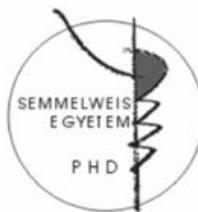


Az érfalrugalmasság mérése egészséges és vesetranszplantált
gyermekeknél –
Pulzushullám terjedési sebesség gyermekkori normál értékeinek
meghatározása

Doktori tézisek

Dr. Cseprekál Orsolya

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Prof. Dr. Reusz György PhD, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Csiky Botond PhD

Dr. Wágner László, PhD, egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke:

Prof. Dr. Rosivall László PhD, MTA doktora

Szigorlati bizottság tagjai: Prof. Dr. Kiss István PhD, egyetemi tanár

Prof. Dr. Szabó László PhD, egyetemi tanár

Budapest
2011

Elméleti áttekintés

Klinikai munkánk során a célunk nemcsak a kardiovaszkuláris (KV) betegségek, szövődmények kezelése, hanem egyre inkább törekszünk azok megelőzésére, szűrésére.

Különösen gyermekgyógyászatban igaz ez, mivel a KV kemény végpontok felmérése azok felnőtt gyógyászatra való kitolódása miatt nem vagy csak nehezen kivihető. Ilyen intermedier végpont lehet az KV mortalitás jellemzésére önállóan is alkalmas centrális pulzushullám terjedési sebesség (PWV).

Az elmúlt évtizedekben reflektorfénybe került az érrendszer strukturális és funkcionális paramétereinek vizsgálata, nem invazív eszközök fejlesztése. Alapvető célunk a prediktív értékkel bíró, elsősorban az érfalrugalmasság jellemzésére alkalmas paraméterek pontos jellemzése, megbízható mérése, és a klinikai gyakorlatba történő bevezetése.

Felnőttkorban a PWV legfőbb meghatározó tényezője az életkor és az artériás középnyomás. Gyermekkorban keveset tudunk az érfalrugalmasságot befolyásoló tényezőkről. Ismert tény, hogy a fejlődés folyamata során nem csak az életkori, de a testméretbeli változásokat is figyelembe kell venni a vérnyomás normál értékek meghatározásánál is. A Moens-Korteweg egyenlet ($PWV^2 = E_{inc} h / 2 r \rho$, ahol E_{inc} - Young modulus, h – az érfal vastagsága, $2r$ – az ér belső átmérője, ρ – a vér sűrűsége) alapján az életkorral változó aorta átmérője befolyásolhatja a PWV érték alakulását is.

A krónikus veseelégtelenség (CKD – chronic kidney disease) az érfalrugalmasság csökkenésének, így az atero- és az arterioszklerózis progressziójának kitűnő modellje. A kialakuló „urémias milieu”, a megváltozott belső környezet, a hormonháztartás, a kalcium-foszfor anyagcsere zavara, a renális oszteodisztrófia (ROD), a megváltozott lipid-, szénhidrát- és fehérje-anyagcsere következtében a gyermekek eltérő növekedési sebesség-görbét követnek a fejlődésük során.

A forgalomban lévő számos eltérő elven működő készülékkel non-invazívan mért adatok összehasonlíthatóságának vizsgálata szintén fontos feladat. A három leggyakrabban alkalmazott készülék – PulsePen (DiaTechne Inc. Milánó, Olaszország), a Sphygmocor

(AtCor Medical, Sydney, Ausztrália), és a Vicorder (Skidmore Medical, Bristol, UK) keresztvalidációja a korábbiakban még nem történt meg.

Tapasztalataink birtokában hosszú távú cél kell, hogy legyen PWV normál értékek kialakítása, és a PWV mérésére alkalmas eszköz választása, melyek a későbbiekben longitudinális vizsgálatok alapjául szolgálhatnak.

Munkánk során három egymáshoz kapcsolódó vizsgálat keretében a következő kérdésekre kerestük a választ:

Célkitűzések

- 1. Testmagasság szerepének vizsgálata az érfalrugalmasság meghatározásában veseelégtelen és egészséges kontroll populáció összehasonlítása során. A PWV-t gyermekkorban meghatározó tényezők vizsgálata és a PWV gyermekkorban történő alkalmazhatóságának vizsgálata, valamint standardizálása.*
- 2. A PWV gyermekkori egészséges referencia értékeinek meghatározása*
- 3. A PWV mérésére a gyakorlatban leggyakrabban használt non-invazív eszközök összehasonlítása –az eszközválasztás problematikája.*

Beteganyag

1. A PWV-t befolyásoló tényezők vizsgálata egészséges és vesetranszplantált gyermekeknél:
Transzplantált gyermekek (Tx; n=25; 15,1 (95% CI = 13,5–16,7) év, 15 fiú; 46,7 (40,9-52,5) kg, 149 (142-155) cm, PWV 5,46 (5,12-5,8) m/s) PWV értékét mértük. Az egészséges kontroll csoportot 188, 6-23 éves gyermek képezte.
2. Egészséges referencia értékek gyermekkorban

2006 és 2009 között összesen 1008 egészséges, normotenziós, gyermek és fiatal felnőtt (15,2 év (6,5 – 19,9); 495 fiú) került bevonásra nemzetközi kooperáció keretében. (450 magyar, 12,4 év (6,5 – 19,9); 214 fiú), 455 olasz (17,3 év (15,8 – 19,9); 178 fiú), és 103 algériai (17,8 év (16,4 – 19,8); fiúk).

3. A három eszköz összehasonlítása

98 egészséges, vagy minor, esetleg major belgyógyászati, nefrológiai, vagy neurológiai probléma miatt kórházban kezelt gyermek és fiatal felnőtt (39 fiú) centrális PWV értékét mértük PulsePen (PP), Sphygmocor (SC) és Vicorder (Vic) eszközökkel.

Módszer

1. A PWV-t befolyásoló tényezők vizsgálata egészséges és vesetranszplantált gyermekeknél

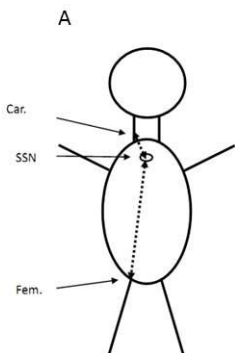
Méréseinkhez az applanációs tonometria elvén működő PulsePen készüléket használtuk. A készülék szoftver segítségével számítógépes felületen jeleníti meg hagyományos tonométerrel az azonos oldali artéria carotis és femoralis felett szekvenciálisan rögzített artériás nyomáshullámot párhuzamosan készített EKG regisztrátum mellett. A mérési pontok közötti távolságot manuálisan mérjük és megadjuk a szoftver számára. A mért pulzusnyomás amplitúdó kalibrációja a közvetlenül a mérések előtt a felkaron végzett vérnyomásmérés eredménye alapján számított artériás középnyomáshoz történik. A PWV a mérési pontok közötti távolság és a carotis és a femoralis felett rögzített nyomáshullám megjelenéséig az adott szívciklushoz tartozó EKG R hullámától eltelt idő-különbség (tranzit idő) hányadosaként a szoftver által kalkulált érték.

A manuális vérnyomásmérést minden esetben az oszcillometria elvén működő validált, Omron M742E és Omron 705IT, Omron Co eszközökkel történtek.

A különböző életkorú, eltérő testméretekkel rendelkező beteg és egészséges gyermekek összehasonlítására két módszert alkalmaztunk.

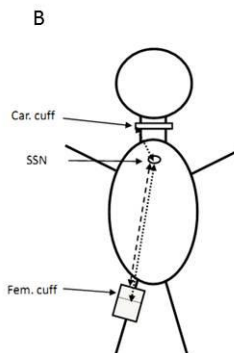
- (a) Először kor és nem (A), majd testméretek (H/W) végül kor és testméret (A/H) szerint illesztettünk kontroll csoportot páronként a veseelégtelen gyermekek mellé 188 fős egészséges adatbázisunkból.
- (b) A gyermekek ún. “magasság-korához” tartozó normál PWV értéktől vett átlagos eltérését PWV standard deviációs score értékben adtuk meg. (PWV Z scores): 188 egészséges gyermekből álló adatbázisunkat 6 csoportra osztottuk, és meghatároztuk a PWV normál értékeket (6-tól <8, 8-tól <10, 10-tól <13, 13-tól <16, 16-tól <19, és 19-től <21-év) Ezt követően a standard növekedési görbék segítségével meghatároztuk a gyermekek életkorát, melynél magasságuk 50 percentilisnek felelne meg.
- (c) Végül egyváltozós lineáris regressziós analízissel meghatároztuk a PWV-t befolyásoló tényezőket, majd kortól független, normalizált paramétert kerestünk. Vizsgáltuk a PWV magassággal képzett hányadosát.
2. Egészséges referencia értékek gyermekkorban
 Az 1008 gyermek kor és magasság szerinti referencia értékeket LMS módszerrel határoztuk meg. Az LMS módszer segítségével adott változó mediánját (M), variációs koefficiensét (azaz a sztenderd deviáció és átlag aránya – SD/átlag) (L), valamint torzulásának mértékét (S - skewness) jellemezhetjük.
- $$C_{\alpha}(t) = M(t) \times [1 + L(t) \times S(t) \times z_{\alpha}]^{1/L(t)}$$
- Ahol M(t), L(t), és S(t) vagy $C_{\alpha}(t)$ adott életkorhoz vagy magassághoz (t) tartozó értéket adnak meg. z_{α} normal megfelelője a hozzá tartozó centilis értéknek, vagyis $\alpha=50$, $z_{\alpha}=0$; $\alpha=75$, $z_{\alpha}=0,674$; $\alpha=90$, $z_{\alpha}=1,282$; $\alpha=95$, $z_{\alpha}=1,645$; $\alpha=97$, $z_{\alpha}=1,881$.
3. A három eszköz összehasonlítása
 A PP és SC applanációs tonométerek, a fent ismertetett elv alapján szekvenciális hullámrögzítés után az egymást keresztező érintők algoritmus szerint számítják a PWV értékét. A harmadik,

Vicorder (Vic) eszköz nyaki és combra helyezhető mandzsetta segítségével, a volumen-kiszorításos technika alkalmazásával szimultán rögzített nyomáshullámok alapján, keresztkorrelációs algoritmussal határozza meg a nyomáshullám kezdetét a tranzitidő számításához. A távolságméréseket a következőképpen végeztük (Ábra 1.)



PulsePen távolság:
 $L = (SSN - Fem) - (SSN - Car)$

Car - carotis mérési pont
 SSN - jugulum
 Fem - femoralis mérési pont



Vicorder távolságmérés
 $L - Vic - m = SSN - fem \text{ cuff felső szél}$
 $L - Vic - w = (SSN - fem \text{ cuff kp}) - (SSN - Car \text{ cuff})$
 $L - Vic - corr = (SSN - fem \text{ cuff kp})$

Fem cuff - femoralis mandzsetta
 Car cuff - carotis mandzsetta

Ábra 1. Távolságmérési módszerek

Eredmények

1. A PWV-t befolyásoló tényezők vizsgálata egészséges és vesetranszplantált gyermekeknél

- (a) Korban (A), testméretben (H/W), illetve korban és testméretben (A/H) illesztett kontroll csoport összehasonlítása 25 veseelégtelen gyermek adatával.

A csoport: kor 14,8 (12,9 – 16,1) ^{*} év, testsúly 56,6 (50,2 – 62,9) ^{*} kg, testmagasság 163 (157 – 170) ^{*} cm, PWV 5,14 (4,69 – 5,58) m/s, PWV Z -0,37 (-0,75 – 0,01) ^{*}, PWV/h 3,16 (2,96 – 3,35) ^{*} 1/sec,

H/W csoport kor 12,2 (10,9 – 13,6) ^{*} [#] év, testsúly 46,5 (40,5 – 52,5) [#] kg, testmagasság 151 (145 – 158) [#] cm, PWV 4,71 (4,35 – 5,06) ^{*} m/s, PWV Z -0,30 (-0,695 – 0,09) ^{*}, PWV/h 3,14 (2,95 – 3,34) ^{*} 1/sec

H/A csoport kor 15,03 (13,5 – 16,6) [&] év, testsúly 44,5 (39,3 – 49,6) ^β kg, testmagasság 152 (145 – 158) ^β cm, PWV 4,88 (4,57 – 5,19) ^{*} m/s, PWV Z 0,07 (-0,168 – 0,31) ^{*}, PWV/h 3,21 (3,03 – 3,38) ^{*} 1/sec

(Az adatokat átlag (95% CI)- ben fejeztük ki, ahol ^{*} p<0,05 - kontrol vs. transzplantált gyermekek; [#] p<0,05 - A vs. H/W; [&] p<0,05 - A/H vs. H/W; ^β p<0,05 - A/H vs. A). A Tx gyermekek alacsonyabbak és kisebb testsúllyal bírnak mint egészséges, korban illesztett kortársaik (A), ugyanakkor idősebbek, mint a testméretben illesztett kontrolllok (H/W). A PWV nem különbözött A csoporttól, de H/W és A/H csoportokhoz képest szignifikánsan magasabb volt a Tx csoportban. Ugyanakkor PWV-Z minden kontrollcsoporthoz képest magasabb volt Tx gyermekeknél (1,01 (0,51-1,52)).

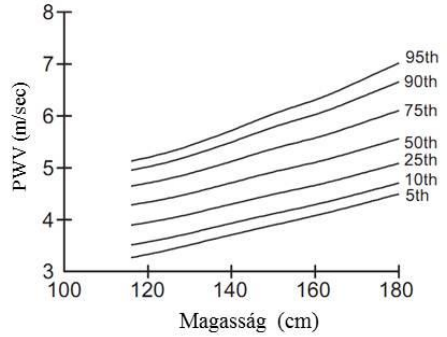
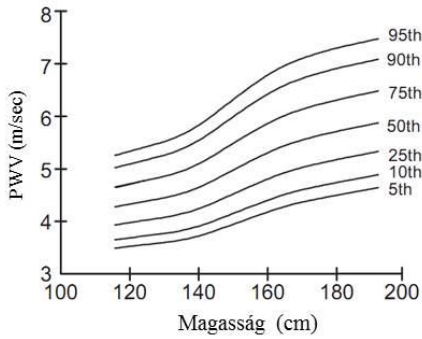
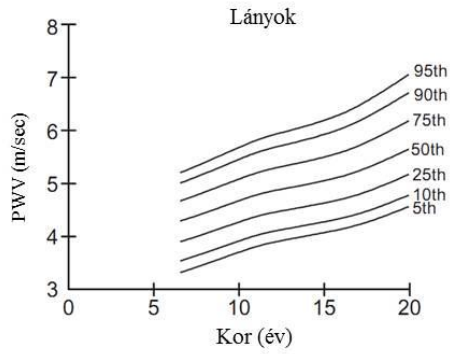
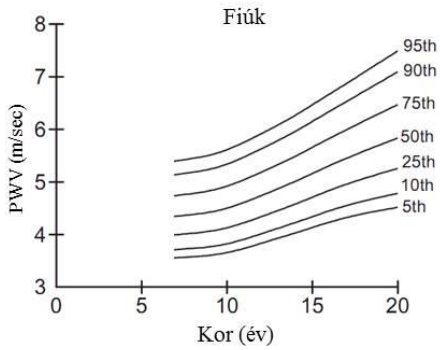
- (b) Magasság-kor alapján történt standardizálás: A 188 egészséges gyermeknél az életkor (r=0,6), a testmagasság (0,51), a testsúly (0,44), szisztolés vérnyomás (0,45) és diasztolés vérnyomás (0,27) szignifikáns pozitív (p=0,001), a HR (-0,29) szignifikáns negatív (p=0,001) kapcsolatot mutatott PWV-vel. Többváltozós lineáris regressziós analízis során a

kor ($\beta=0,76$; $p=0,001$) maradt a legfőbb meghatározó tényező.

- (c) PWV/magasság hányados kor-függetlennek látszott. (PWV/h, $\beta=-0,09$ ($-0,23$ $-0,06$), $p=NS$). A transzplantált gyermekek PWV/h (3,72 (3,48-3,97)) értéke ugyancsak szignifikánsan magasabb volt mind a három szempont szerint illesztett, vagy a teljes kontroll csoporthoz képest (A, H/W és A/H). A kontroll csoportok között nem volt különbség a PWV/h tekintetében. PWV/h és PWV-Z erőteljes szignifikáns pozitív kapcsolatot mutatott. ($\beta = 0,88$ / $0,79-0,94$; $p < 0,000001$).

2. Egészséges referencia értékek gyermekkorban

A normalizált paramétereket nemenként számítottuk. Egyváltozós lineáris regressziós modellben erőteljes, pozitív összefüggés mutatkozott az életkor, a magasság, a súly, a szisztolés és diasztolés vérnyomás, a középnyomás (MAP-mean arterial pressure) és a PWV ($r=0,47, 0,44, 0,39, 0,43, 0,33$, és $0,43$; $p<0,00001$) és negatív kapcsolat a szívfrekvencia és PWV között ($r=-0,08$ $p<0,05$). Az életkor, a testmagasság, és a MAP értékek ($\beta=0,21$; $0,16$ és $0,24$ és SE of $\beta=0,04$; $0,039$ és $0,029$; $p<0,001$) PWV legfőbb meghatározó tényezői. LMS értékek segítségével meghatároztuk a percentilis görbéket nem, életkor és magasság szerint. A PWV Z_{kor} és $Z_{magasság}$ erős szignifikáns, pozitív összefüggést mutatott. ($r=0,95$; $p<0,00001$) (Táblázat és Ábra 2.)



Ábra 2. Egészséges referencia értékek és percentilis görbék

1a)

Fiúk

Kor (év)	N	L	M	S	5 th	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	95 th
7	12	-0,383	4,348	0,127	3,559	3,715	3,998	4,348	4,743	5,141	5,402
8	17	-0,346	4,384	0,128	3,579	3,739	4,027	4,384	4,784	5,188	5,451
9	17	-0,309	4,428	0,129	3,607	3,770	4,064	4,428	4,836	5,246	5,513
10	22	-0,272	4,505	0,130	3,659	3,827	4,131	4,505	4,923	5,343	5,615
11	31	-0,234	4,615	0,131	3,739	3,913	4,228	4,615	5,046	5,477	5,758
12	25	-0,197	4,742	0,132	3,835	4,016	4,342	4,742	5,188	5,632	5,919
13	15	-0,160	4,876	0,133	3,934	4,122	4,461	4,876	5,336	5,793	6,089
14	18	-0,123	5,014	0,134	4,033	4,229	4,582	5,014	5,491	5,965	6,271
15	24	-0,086	5,162	0,136	4,136	4,342	4,712	5,162	5,660	6,153	6,471
16	62	-0,049	5,312	0,138	4,238	4,454	4,841	5,312	5,832	6,345	6,675
17	123	-0,012	5,451	0,141	4,326	4,552	4,958	5,451	5,994	6,530	6,874
18	75	0,026	5,586	0,145	4,399	4,638	5,066	5,586	6,158	6,721	7,082
19	54	0,063	5,713	0,149	4,461	4,713	5,164	5,713	6,316	6,909	7,288

1b)

Lányok

Kor (év)	n	L	M	S	5 th	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	95 th
7	17	1,223	4,340	0,133	3,368	3,588	3,948	4,340	4,724	5,064	5,265
8	19	1,096	4,449	0,131	3,478	3,694	4,053	4,449	4,841	5,192	5,400
9	17	0,968	4,564	0,130	3,593	3,807	4,165	4,564	4,965	5,326	5,543
10	26	0,842	4,679	0,129	3,707	3,918	4,276	4,679	5,087	5,459	5,684
11	26	0,719	4,783	0,127	3,811	4,020	4,377	4,783	5,199	5,582	5,814
12	18	0,600	4,862	0,127	3,891	4,098	4,454	4,862	5,285	5,677	5,918
13	22	0,487	4,924	0,126	3,955	4,159	4,513	4,924	5,353	5,755	6,003
14	19	0,379	4,987	0,127	4,015	4,218	4,573	4,987	5,424	5,837	6,093
15	11	0,276	5,055	0,127	4,076	4,279	4,635	5,055	5,503	5,929	6,195
16	70	0,177	5,134	0,128	4,141	4,346	4,706	5,134	5,595	6,037	6,316
17	119	0,081	5,236	0,130	4,222	4,429	4,796	5,236	5,712	6,175	6,469
18	103	-0,012	5,363	0,131	4,325	4,535	4,910	5,363	5,859	6,345	6,654
19	46	-0,106	5,508	0,132	4,446	4,659	5,042	5,508	6,022	6,531	6,858

Táblázat Referencia értékek életkor szerint (1.a és b.)

2a)

Fiúk

Magasság (cm)	n	L	M	S	5 th	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	95 th
120	5	-0,065	4,269	0,123	3,493	3,651	3,931	4,269	4,639	5,001	5,231
125	14	-0,077	4,324	0,124	3,530	3,691	3,978	4,324	4,704	5,076	5,314
130	14	-0,089	4,378	0,126	3,565	3,730	4,023	4,378	4,768	5,152	5,397
135	19	-0,100	4,432	0,128	3,598	3,766	4,067	4,432	4,833	5,229	5,483
140	26	-0,111	4,500	0,130	3,640	3,813	4,123	4,500	4,916	5,327	5,592
145	13	-0,121	4,597	0,134	3,701	3,881	4,203	4,597	5,033	5,465	5,743
150	16	-0,129	4,726	0,137	3,786	3,974	4,312	4,726	5,186	5,644	5,939
155	22	-0,137	4,879	0,140	3,889	4,086	4,442	4,879	5,365	5,850	6,164
160	25	-0,143	5,033	0,143	3,996	4,202	4,574	5,033	5,545	6,057	6,389
165	55	-0,146	5,18	0,144	4,101	4,316	4,703	5,180	5,714	6,250	6,597
170	89	-0,147	5,316	0,145	4,203	4,424	4,823	5,316	5,867	6,419	6,779
175	93	-0,144	5,426	0,145	4,293	4,518	4,924	5,426	5,988	6,551	6,916
180	65	-0,139	5,510	0,144	4,363	4,591	5,002	5,510	6,077	6,645	7,013
185	27	-0,134	5,575	0,143	4,421	4,650	5,064	5,575	6,144	6,714	7,083
190	7	-0,127	5,632	0,142	4,475	4,706	5,121	5,632	6,202	6,770	7,138
195	5	-0,121	5,685	0,140	4,528	4,759	5,175	5,685	6,253	6,818	7,184

2b)

Lányok

Magasság (cm)	n	L	M	S	5 th	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	95 th
115	5	1,854	4,286	0,130	3,268	3,515	3,897	4,286	4,648	4,954	5,130
120	13	1,706	4,340	0,129	3,334	3,573	3,950	4,340	4,707	5,021	5,203
125	13	1,521	4,415	0,129	3,420	3,651	4,023	4,415	4,790	5,115	5,305
130	17	1,337	4,506	0,129	3,514	3,741	4,110	4,506	4,892	5,230	5,429
135	15	1,153	4,609	0,129	3,614	3,837	4,205	4,609	5,007	5,361	5,571
140	13	0,971	4,713	0,130	3,711	3,932	4,301	4,713	5,126	5,499	5,722
145	20	0,790	4,821	0,131	3,806	4,026	4,399	4,821	5,251	5,645	5,883
150	24	0,611	4,923	0,132	3,898	4,116	4,492	4,923	5,371	5,786	6,040
155	50	0,435	5,015	0,133	3,987	4,202	4,577	5,015	5,476	5,910	6,178
160	133	0,261	5,106	0,133	4,079	4,291	4,664	5,106	5,578	6,030	6,312
165	121	0,091	5,212	0,133	4,179	4,390	4,763	5,212	5,699	6,172	6,472
170	63	-0,078	5,328	0,134	4,283	4,493	4,870	5,328	5,834	6,333	6,654
175	22	-0,246	5,446	0,135	4,391	4,600	4,979	5,446	5,970	6,496	6,838
180	4	-0,414	5,564	0,135	4,499	4,707	5,088	5,564	6,105	6,658	7,023

Táblázat. Referencia értékek testmagasság szerint (2.a és b.)

Visszatérve a növekedésbeni elmaradás problémaköréhez: Eredményeink szerint PWV és PWV Z_{kor} csak A/H, míg PWV/h és PWV $Z_{magasság}$ A és A/H kontrollcsoportban is szignifikáns különbséget mutatott a veseelégtelen gyermekek értékeihez képest.

3. A három eszköz összehasonlítása

Átlagos PWV értékek: PP 6,12 (1,00) m/s, SC 5,94 (0,91) m/s, Vic (L-m) 5,38 (0,72) m/s, Vicorder (L-w) 5,56 (0,69) m/s, Vicorder (L-corr) 6,14 (0,75) m/s. PP és SC között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség. A Vicorderrel mért PWV szignifikánsan alacsonyabb volt a L-Vic-m és L-Vic-w távolságmérést alkalmazva PP és SC értékeinél ($p < 0,05$). Korrigált távolságmérés alkalmazásakor PWV $_{Vic(L-Corr)}$ és PP, valamint SC között jelentős különbséget nem tudtunk kimutatni. A három eszközzel mért PWV értékek egymással szoros összefüggést mutattak (PP-SC $r=0,76$; SC-VIC(L-m) 0,72; SC-VIC(L-w) 0,71; SC-VIC (L-corr) 0,72; PP-VIC (L-m) 0,71; PP-VIC(L-w) 0,68; PP-VIC(L-Corr) 0,71; $p < 0,0001$).

Pulse Pen, a Sphygmocor és a Vicorder korrigált távolsággal számított PWV értékek összefüggéseinek egyenlete:

$$PWV_{PP} = 1,64 + 0,76 \times PWV_{SC}; r = 0,76; p = 0,0001$$

$$PWV_{PP} = 0,67 + 0,89 \times PWV_{VIC(L-corr)}; r = 0,71; p = 0,0001$$

$$PWV_{SC} = 0,16 + 0,93 \times PWV_{VIC(L-corr)}; r = 0,72; p = 0,0001$$

Az átlag eltérése és a sztenderd deviáció különbsége (SDD) a Bland-Altman teszt eredménye szerint PP, SC és Vic mérések összehasonlítása során a következőképpen alakult (átlag; SDD): PP és SC között kiváló egyezés igazolódott (0,12 (0,77)). PP és Vic (L-w) között elfogadható (0,53 (0,73)), azonban SC és Vic (L-w) között kiváló (0,43 (0,73)) egyezést találtunk. Hosszmérés korrekcióját követően, azaz L-Vic-corr alkalmazása esetén a fenti összefüggések SC (-0,17 (0,74)) és PP (-0,03 (0,72)) esetén is kiválóak voltak.

Enyhe, de szignifikáns arányos eltérés fejezhető ki az alábbi egyenletekkel a Vic (L-Corr) és a PP (a), valamint Vic (L-corr) és SC (b) között. Az egyenletekben „delta” a PP, SC és Vic méréseknél a PWV különbségét, „átlag” pedig a mérések átlagát fejezi ki.

a) $PWV(\text{delta}) = -1,78 + 0,29 \times PWV(\text{átlag}); r=0,33; p=0,003$

b) $PWV(\text{delta}) = -2,45 + 0,38 \times PWV(\text{átlag}); r=0,36; p=0,001$

Az arányos és szignifikáns eltérés nem a tranzitidő, hanem az applanatis tonometria és a Vicorder távolságmérési módszerének különbözőségéből adódott. (Átlag: -12,1 cm, SD: 4,4 cm.)

Távolság különbség = $1,4 - 0,25 \times \text{Távolság}(\text{átlag}); r=-0,36; p=0,0005$

Megbeszélés

A vizsgálat során tett új megállapítások szerint (1) az egyszerűen, non invazív módon mérhető PWV alkalmazható az érfa tárgulékonyág mérésére gyermekkorban. Az életkor mellett befolyásolják a testméretek, emiatt növekedésben elmaradott betegcsoport vizsgálat során standardizálni szükséges. (2) Kialakítottuk az első gyermekkorai referencia adatbázist. (3) A három leggyakrabban alkalmazott készülék összehasonlítása során megállapítottuk, hogy a készülékek a megfelelő távolságmérési korrekció után felcserélhetők, így a mérések során a referencia adatbázis alkalmazható.

A veseelégtelen gyermekek a növekedésben elmaradnak egészséges kortársaikhoz képest. Igazoltuk, hogy PWV csak a testméret, illetve a kor és testméret szerint illesztett kontroll csoporthoz képest mutat statisztikailag jelentős különbséget. A jelenséget a testméretekkel változó anatómiai viszonyok (aorta átmérő) PWV-t befolyásoló hatásának tudhatjuk be. A növekedésbeli elmaradás okozta eltéréseket a PWV

korfüggetlen, testmagasságra normalizált paramétere segítségével, vagy a „magasság-kor” szerint standardizált PWV alkalmazásával küszöbölhetjük ki (PWV/h, PWV-Z). A paraméterek alkalmasak az érfalrugalmasság jellemzésére növekedésben elmaradott betegpopulációban.

Nemzetközi kollaboráció keretében olasz és francia kollégák együttműködésében alkottuk meg a centrális PWV gyermekkori egészséges referencia értékeit 1008 gyermek adatbázisának elemzése során. A PWV értékek nem Gaussi eloszlást mutattak. Az SD aritmetikai átlagán alapuló konvencionális SD score (Z-score) számítása nem alkalmazható ebben az esetben az adatok torzítása miatt. LMS módszert alkalmaztunk, mely a torzítást mértékét és irányát is figyelembe veszi. A különböző növekedési mintázat miatt nemenkénti felosztás szükséges. Korra és testméretre standardizált, eloszlástól független referenciaértékek a korábbi eljárásokat felülírva statisztikai alapon is alkalmazhatók, lehetővé teszik a fokozott KV kockázatú gyermekpopuláció hosszú távú követéses vizsgálatát.

Az nemzetközi ajánlások is egyértelműen javasolják a rendelkezésre álló eszközök standardizációját a gyermekgyógyászati alkalmazás terén is. Az applanációs tonométerek (PP és SC) invazívan validált, „arany standard”, applanatos tonometria elvén működő készülékek egymással felcserélhetők. Merevebb érfal, azaz magasabb PWV esetén a Vicorder készülék alámér. A torzítás oka a mérések során alkalmazott távolságmérési metodikában tapasztalt különbség lehet. (átlagos távolság különbség 12,1 (4,4) cm vizsgálatunkban). Az ismertetett egyenletek alapján 6 m/s PWV alatt a torzítás elhanyagolható. Mindezek alapján a megfelelő távolság-korrektúra után a három eszköz felcserélhető, a mért referencia tartományok alkalmazhatók gyermekgyógyászatban a mérőeszköz megválasztásától függetlenül.

Új megállapítások

1. Gyermekkorban a PWV legfőbb meghatározó tényezője az életkor. A növekedés folyamata során kiemelt szerepe van a testmagasságnak is. Magasságra normalizált PWV (PWV-Z) vagy PWV/magasság (egyszerűbben számítható, alternatív, korfüggetlen változó) alkalmazható a növekedésben elmaradott betegcsoportokban az érfalrugalmasság jellemzésére.
2. Elsőként létrehoztuk az egészséges gyermekkori PWV referencia adatbázist. PWV Z magasság és PWV/h a növekedésben elmaradott gyermekeknél alkalmazhatók. A magasságra és korra normalizált paraméterek alkalmasak lehetnek hosszú távú követéses vizsgálatok elvégzésére is.
3. Távolságmérési korrekció után a PulsePen, Sphygmocor és Vicorder készülékek felcserélhetők. Az egészséges referencia adatbázis mindhárom esetben alkalmazható.

Saját publikációk

Impakt faktor összesen: 21.005

Összes idézettség: 23

Független idézettség: 16

A dolgozat témájával közvetlenül kapcsolatban álló közlemények

Cseprekál O, Kis É, Schäffer P, Othmane T, Fekete BC, Vannay Á, Szabó AJ, Remport A, Szabó A, Tulassay T, Reusz GS Pulse wave velocity in children following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:(1)pp. 309-315.

IF: 3.306 Megosztott első szerzőség

Reusz GS, Cseprekál O, Temmar M, Kis E, Cherif AB, Thaleb A, Fekete A, Szabo AJ, Benetos A, Salvi P Reference Values of Pulse Wave Velocity in Healthy Children and Teenagers. *Hypertension* 56:(2) 2010;pp. 217-U75.

IF: 6.908 Megosztott első szerzőség

Kis E, Cseprekál O, Kerti A, Salvi P, Benetos A, Tisler A, Szabo A, Tulassay T, Reusz GS Measurement of pulse wave velocity in children and young adults: a comparative study using three different devices. *Hypertens Res* 2011 Jul 28. doi: 10.1038/hr.2011.103

IF: 2.353

A dolgozat témájával közvetlen kapcsolatban nem álló közlemények

Kis E, Cseprekál O, Biro E, Kelen K, Ferenczi D, Kerti A, Szabo AJ, Szabo A, Reusz GS Effects of bone and mineral metabolism on arterial elasticity in chronic renal failure. *Ped Nephrol* 2009;24:(12) pp. 2413-2420.

IF: 2.425 Megosztott első szerzőség

Kis E, Cseprekál O, Horvath Z, Katona G, Fekete BC, Hrapka E, Szabo A, Szabo AJ, Fekete A, Reusz GS. Pulse wave velocity in end-stage renal disease: Influence of age and body dimensions. *Pediatr Res* 2008;63:(1) pp. 95-98.

IF: 2.604 Megosztott első szerzőség

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondok témavezetőmnek,

Prof. Dr. Reusz Györgynek.

Minden együtt végzett munkát és eltöltött időt köszönök

Dr. Kis Évának.

Köszönöm, hogy helyet, időt, lehetőséget - teret adtak, szakmai és emberi segítséget nyújtottak, hogy munkám kivitelezésében, és szakmai fejlődésemben támogattak:

Prof. Dr. Tulassay Tivadar, Dr. Szabó J Attila, Dr. Sallay Péter, Dr.

El Hadj Othmane Taha, Dr. Fekete Bertalan,

Prof. Paolo Salvi és Giuseppe Lio.

Köszönöm a segítséget a csoport Phd és TDK hallgatóinak, Bori Katalinnak és a veseosztály nővéreinek, minden laborban dolgozó kedves kollégának. A vizsgált gyermekeknek és szüleiknek a további együttműködés reményében mondhatok köszönetet.

Köszönöm minden támogató barátnak türelmét.

Köszönöm jelenlegi munkahelyi vezetőim, Prof Dr Szathmári

Miklós, Dr. Tislér András, útmutatását, támogatását.

Családomnak önzetlen támogatásáért és bátorításért, útmutatásért külön köszönettel, őszinte hálával tartozom.